

ACCESSION NUMBER: 1992:262315 HCAPLUS Full-text
 DOCUMENT NUMBER: 116:262315
 TITLE: Dentifrices containing chlorhexidine salts
 and basic acylamino acid alkyl esters
 INVENTOR(S): Otsuki, Hidehiko; Fujita, Tomomi
 PATENT ASSIGNEE(S): Sunstar, Inc., Japan
 SOURCE: Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 4 pp.
 CODEN: JKXXAF
 DOCUMENT TYPE: Patent
 LANGUAGE: Japanese
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1
 PATENT INFORMATION:

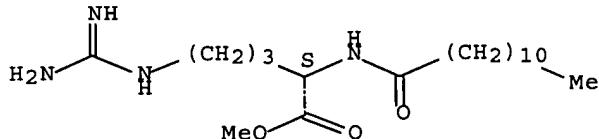
PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 04036230	A2	19920206	JP 1990-139124	19900529
JP 06084293	B4	19941026		

PRIORITY APPLN. INFO.: JP 1990-139124 19900529
 AB Oral compns. (e.g. dentifrices) contain chlorhexidine (I) salts
 and basic N α -(long-chain acyl)amino acid lower alkyl esters or
 their salts. Hydroxyapatide disk was soaked into a solution
 containing 0.05% I gluconate and 0.1% N α -cocoyl-L-arginine Me
 ester HCl salt to show 211 μ g I adsorption on the disk, vs. 72 μ g,
 without the amino acid derivative
 IT 61167-62-2
 RL: BIOL (Biological study)
 (dentifrices containing chlorhexidine salts and)
 RN 61167-62-2 HCAPLUS
 CN L-Proline, 5-oxo-, compd. with N-(1-oxododecyl)-L-arginine methyl
 ester
 (1:1) (9CI) (CA INDEX NAME)

CM 1

CRN 45292-97-5
 CMF C19 H38 N4 O3

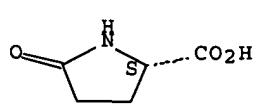
Absolute stereochemistry.



CM 2

CRN 98-79-3
 CMF C5 H7 N O3

Absolute stereochemistry. Rotation (-).



⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 平4-36230

⑬ Int. Cl. 5

A 61 K 7/22

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成4年(1992)2月6日

7252-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 口腔用組成物

⑯ 特願 平2-139124

⑰ 出願 平2(1990)5月29日

⑱ 発明者 大槻 秀彦 大阪府高槻市西真上2丁目26-1

⑲ 発明者 藤田 智美 大阪府吹田市岸部中1丁目2-1-102

⑳ 出願人 サンスター株式会社 大阪府高槻市朝日町3番1号

㉑ 代理人 弁理士 青山 蔦 外1名

明細書

1. 発明の名称

口腔用組成物

2. 特許請求の範囲

(1) クロルヘキシジン塩およびN-長鎖アルキル基性アミノ酸低級アルキルエステルまたはその塩を配合してなることを特徴とする口腔用組成物。

3. 発明の詳細な説明

【医業上の利用分野】

本発明は口腔用組成物、さらに詳しくは、殺菌剤であるクロルヘキシジン塩の歯牙表面への吸着を促進させた口腔用組成物に関する。

【従来の技術】

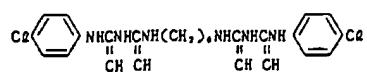
歯垢(ブラーク)は、ストレプトコッカス・ミュータンスなどの口腔内細菌が歯牙表面に吸着し増殖することにより形成されるもので、虫歯の原因となることがよく知られており、さらに歯肉炎や歯槽膿漏の原因でもあることが明らかにされている。そのため、口腔衛生には歯垢の除去や付着予

防(ブラークコントロール)が重要となっている。

ブラークコントロールの方法で最も一般的に行われているのは、ブラッシングすなわち歯磨子で機械的に歯垢を除去することである。しかし、ブラッシングで歯垢を完全に除去するには高度な刷毛技術が必要である。たいていの人はブラッシングが不十分であるため、歯垢除去が不十分で、ブラッシングを行っているにもかかわらず、虫歯や歯肉炎、歯槽膿漏症の罹患率が減少していないのが現状である。

そこで、ブラッシングを補うため、あるいはブラッシングにかかるものとして、化学的ブラークコントロールの方法が研究されている。その中で臨床的に有効性と安全性の認められている化合物にクロルヘキシジン塩がある。

クロルヘキシジンは式:



で示される化合物であり、水不溶性であるため、

特開平4-36230(2)

例えば、塩酸塩やグルコン酸塩等の水溶性の塩類として使用されるのが一般的である。かかるクロルヘキシジン塩は殺菌作用を有し、口腔粘膜や歯牙表面に比較的吸着し易く、長時間にわたって口腔内に放出されることが知られており、これにより、歯牙表面への口腔内細菌の吸着を防止し、ひいては、歯垢の形成を防止すると考えられている。このクロルヘキシジン塩の歯牙表面への吸着促進に関する研究は特開昭61-200905号に開示されているが、その放出の程度、抗菌活性などの点から、さらに改善の余地がある。

【発明が解決しようとする課題】

本発明者はクロルヘキシジン塩の口腔内残留、特に歯牙表面への吸着を促進し、歯垢の形成を防止する効果をさらに高めることを目的として試験研究を行った結果、クロルヘキシジン塩にN-長鎖アシル基性アミノ酸の低級アルキルエステルまたはその塩を組合せるとクロロヘキシジン塩の歯牙への吸着が著しく促進されることを見出し、本発明を完成するに至った。

例えば、ラウロイル基、ミリストル基、パルミトイル基、ステアロイル基などの单一脂肪酸残基の他、ヤシ油脂肪酸残基、牛油脂肪酸残基などの天然系の混合脂肪酸残基であってもよい。低級アルキルエステルでもよく、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステルが適当である。

これらN-長鎖アシル基性アミノ酸低級アルキルエステルの塩としては、無機酸塩、例えば、塩酸塩、硫酸塩または有機酸塩、例えば、酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、P-トルエンスルホン酸塩、脂肪酸塩、酸性アミノ酸塩などが挙げられ、特に、グルタミン酸塩、ビログルタミン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩が好適である。

本発明においては、N-長鎖アシル基性アミノ酸低級アルキルエステルまたはその塩はクロルヘキシジン塩の歯牙表面への吸着を促進させるもので、その配合量は、少なくともクロルヘキシジン塩の重量に対し、1/10倍以上、通常、1/5~20倍が好ましい。少なすぎるとクロルヘキシジン塩の歯牙への吸着促進効果が不充分と

【課題を解決するための手段】

本発明は、クロルヘキシジン塩およびN-長鎖アシル基性アミノ酸低級アルキルエステルまたはその塩を配合してなることを特徴とする口腔用組成物を提供するものである。

用いるクロルヘキシジン塩は、塩酸塩やグルコン酸塩等の水溶性塩でよく、一般に、殺菌効果の観点から組成物中に0.0002重量%以上、好ましくは、0.01重量%以上配合される。殺菌効果の面からはクロルヘキシジン塩の配合量の上限は特に限定されないが、クロルヘキシジン塩が苦味を持つことや、多量になると歯が着色する恐れがあること、あるいは、口腔粘膜への影響等を考慮すると、通常、1重量%以下が好ましい。

また、N-長鎖アシル基性アミノ酸低級アルキルエステルの基性アミノ酸部分は、特に、オルニチン、リジン、アルギニンがよく、これらは光学活性体またはラセミ体のいずれであってもよい。そのアシル基は、炭素数8~22の飽和または不飽和の天然または合成脂肪酸残基であり、

なる。

本発明の口腔用組成物は、常法により、所望の成分を混合して粉歯磨、練歯磨、含嗽剤、トローチ剂などとすることができる、また、エアゾルとして口腔内に噴霧することもできる。また、歯膏布剤としたり、さらにデンタルフロスやつま楊枝に含浸させて用いることもできる。他の配合成分は、クロルヘキシジン塩の歯牙表面への吸着や、その殺菌作用を阻害しないものであれば、通常この種の組成物に用いられるものいずれでもよいが、発泡剤や可溶化剤を用いる場合はアニオン性のラウリル硫酸塩は好ましくない。ノニオンまたはカチオン性のもの、特に、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、エチレンジアミンテトラポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールなどを用いると、クロルヘキシジン塩の効果がさらに向上することが判明した。また、ノニオンおよびカチオン界面活性剤は発泡力において、アニオン界面活性剤に劣る。従って、アニオン界面活性剤の中でも殺菌作用を阻害しないラ

特開平4-36230 (3)

ウロイルサルコシンナトリウム、ラウリルグルタミン酸ナトリウムにより発泡力を高めることも可能である。さらに粘結剤として通常使用されるカルボキシメチルセルロースナトリウムも使用できるが、ノニオン性のヒドロキシエチルセルロース等が好ましい。

【実施例】

以下、実験および実施例により本発明をさらに詳しく述べるが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。実施例中、「%」はいずれも「重量%」である。

実験1

グルコン酸クロルヘキシジンの歯牙表面への吸着実験

歯牙表面のエナメル質の組成は無機質97%、有機質1%、水分2%であり、無機質の主成分はヒドロキシアバタイト($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)といわれるリン酸カルシウムである。

そこで、歯牙のエナメル質のモデルとしてヒドロキシアバタイトディスク(Bio-Gel® HTP、

米国バイオ・ラッド・ラボラトリーズ社、13mm \times 2.50mg、1.50kg/cm²で打継し、600°Cで6時間焼結)を、人の唾液中に37°C、18時間浸漬したものを使用した。唾液中に浸漬することにより、ヒドロキシアバタイト表面に唾液ムツ蛋白質などを吸着させ、唾液にぬれた実際の歯牙エナメル質の状態に近似させた。この唾液処理ヒドロキシアバタイトディスクを試験管に取り、0.05%グルコン酸クロルヘキシジン水溶液1mlを加え、37°Cで30分間浸漬した。その後、水6mlで洗浄し、抽出溶媒(0.7Mラウリ硫酸ナトリウム、0.5Mクエン酸水溶液/メタノール=20/80)で抽出し、高速液体クロマトグラフィー用試料とした。また、水洗後のアバタイトディスクを人の唾液2mlに浸漬し、37°Cで3時間培養し同様の抽出操作を行った。この方法により、3時間後のアバタイトディスク上のクロルヘキシジンの吸着量を求めた。高速液体クロマトグラフィーは40°Cに保温したヌクレオシル₁₈C₁₈(Nucleosil₁₈C₁₈、4.6mm \times 250mm)を

分離カラムとし、0.4M過塩素酸ナトリウム/アセトニトリル=50/50を溶離液として使用した。流速は毎分1mlとし、クロルヘキシジンの検出は259nmの吸光度測定により、またクロルヘキシジンの標準品で作成した検量線を用いて定量を行った。

同様にして、0.05%クロルヘキシジンに、第1表に示す種々の添加剤を各々0.1%添加した混合溶液中に、唾液処理したアバタイトディスクを浸漬した後、クロルヘキシジンの定量を行った。また、クロルヘキシジンのアバタイトディスク上への吸着量を高める効果を示した添加剤のうちでN-ココイル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩については、その添加量を0.005、0.01、0.05%と変化させ、吸着量に与える影響を検討した。また、同時に人の唾液2ml中に浸漬し、37°C3時間培養し、3時間後のクロルヘキシジン吸着量とした。結果を第1表に示す。

第1表

化合物名	クロルヘキシジン含量 (μg/ディスク)	
	当初	3時間後
0.05%グルコン酸クロルヘキシジン	72	13
" + 0.1% N-ココイル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩	211	112
" + 0.1% N-アラニル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩	222	122
" + 0.1% N-スレオニル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩	225	122
" + 0.1% N-アラニル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩	203	110
" + 0.1% N-アラニル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩	69	14
" + 0.1% N-スレオニル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩	73	13
" + 0.005% N-ココイル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩	96	16
" + 0.01% N-ココイル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩	147	52
" + 0.05% N-ココイル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩	186	83

第1表に示すことく、N-長鎖アシル基性アミノ酸低級アルキルエステルを配合するとグルコン酸クロルヘキシジンは、当初および3時間後に特異的にヒドロキシアバタイトディスクに吸着

特開平4-36230 (4)

し、その濃度はグルコン酸クロルヘキシジンとの重量比において、1/5以上必要である。

実験 2

クロルヘキシジン塩は陰性物質と塩を作ると不活性化する場合があるので、殺菌活性の保持についても以下のとおり実験した。

N-長鎖アシル基基性アミノ酸低級アルキルエステル塩を添加することにより、グルコン酸クロルヘキシジンのヒドロキシアバタイトディスクへの吸着が増加した試料について、5%シューケロースBHI培地にこのディスクをつるし、ストレプトコッカス・ミュータンスATCC25175株を一白金耳約置し、37°Cで18時間培養した。その結果、ヒドロキシアバタイトディスクには、ブラークの付着は認められず、ヒドロキシアバタイトディスク上に吸着しているグルコン酸クロルヘキシジンが抗菌活性を保持していることが確認された。

実施例 1

下記の各成分を常法により脱気、練合、搅拌し、

練習磨を製造した。

成 分	量
リン酸水素カルシウム	20.0%
ポリオキシエチレン ポリオキシプロピレングリコール	30.0%
グリセリン	10.0%
グルコン酸クロルヘキシジン	0.1%
N-ラウロイル-L-アルギニンメチル エステルビロリドンカルボン酸塩	0.05%
サッカリンナトリウム	0.2%
香 料	1.0%
精 製 水	残部

実施例 2

下記の各成分を常法により脱気、練合、搅拌し、練習磨を製造した。

成 分	量
炭酸カルシウム	35.0%
ヒドロキシエチルセルロース	1.5%
エチレンジアミンポリオキシエチレン ポリオキシプロピレングリコール	5.0%
ソルビトール	30.0%

塩酸クロルヘキシジン	0.01%
N-ココイル-L-アルギニン メチルエステル塩酸塩	0.01%
サッカリンナトリウム	0.1%
香 料	1.0%
精 製 水	残部

実施例 3

下記の各成分を常法により混合、搅拌し、液状の含嗽剤を製造した。

成 分	量
エタノール	10.0%
グリセリン	10.0%
ポリオキシエチレンポリオキシ プロピレングリコール	1.5%
サッカリンナトリウム	0.02%
グルコン酸クロルヘキシジン	0.05%
N-ココイル-L-アルギニンエチル エステルビロリドンカルボン酸塩	0.1%
香 料	0.3%
精 製 水	残部

実施例 4

6,6-ナイロン製の細デニールフィラメントを複数本捻り合わせた630デニールの糸を下記の混合液に浸漬し、50°Cの乾燥管に通してエタノールを蒸発させながらスプールに巻取り、デンタルクロスを製造した。

成 分	量
グルコン酸クロルヘキシジン	5.0%
N-ココイル-L-アルギニンエチル エステルビロリドンカルボン酸塩	10.0%
エタノール	85.0%

【発明の効果】

本発明によれば、クロルヘキシジン塩の歯牙表面への吸着を促進し、歯垢形成防止、虫歯の予防に優れた効果を発揮する口腔用組成物が得られる。

特許出願人 サンスター株式会社

代理人 弁理士 青山 篤ほか1名